

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和4年8月4日(2022.8.4)

【国際公開番号】WO2020/024017
 【公表番号】特表2021-535087(P2021-535087A)
 【公表日】令和3年12月16日(2021.12.16)
 【出願番号】特願2021-505981(P2021-505981)
 【国際特許分類】

- C 0 7 C 3 1 7 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1) 10
- C 0 7 D 2 1 3 / 7 1 (2 0 0 6 . 0 1)
- C 0 7 D 2 1 5 / 3 6 (2 0 0 6 . 0 1)
- C 0 7 D 2 7 7 / 6 4 (2 0 0 6 . 0 1)
- C 0 7 D 2 0 9 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 1 3 5 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 1 4 5 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 1 6 6 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 1 8 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 4 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 4 2 8 (2 0 0 6 . 0 1) 20
- A 6 1 K 3 1 / 4 4 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 9 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 K 3 1 / 4 7 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 1 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 9 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1) 30
- A 6 1 P 9 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 1 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 1 3 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 1 7 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)
- A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

- C 0 7 C 3 1 7 / 2 8
- C 0 7 D 2 1 3 / 7 1 C S P
- C 0 7 D 2 1 5 / 3 6
- C 0 7 D 2 7 7 / 6 4 40
- C 0 7 D 2 0 9 / 0 8
- A 6 1 K 3 1 / 1 3 5
- A 6 1 K 3 1 / 1 4 5
- A 6 1 K 3 1 / 1 6 6
- A 6 1 K 3 1 / 1 8
- A 6 1 K 3 1 / 4 0 4
- A 6 1 K 3 1 / 4 2 8
- A 6 1 K 3 1 / 4 4
- A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 2
- A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 6 50

A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 35/00

10

【手続補正書】

【提出日】令和4年7月27日(2022.7.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

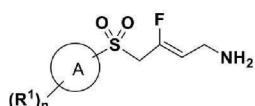
20

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、

【化1】



式I

または、その薬学的に許容される塩、多形形態、溶媒和物、水和物、もしくは互変異性体
 であって、式中、 30

Aが、アリールまたはヘテロアリールであり、

各R¹が、X-R²、ハロゲン、重水素、C₁-6アルキル、O-C₁-6アルキル、
 アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-CN、-C(O)
)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、-NR⁸
 C(O)R⁹、および-NR⁸S(O)₂R⁹からなる群から独立して選択され、式中
 、各C₁-6アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシク
 ロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁-4アルキル、-O-C₁-
 4アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および-O-CF₃からなる群から選択される
 1個以上の置換基によって任意に置換されており、 40

Xが、O、CH₂、OCH₂、CH₂O、CH₂S(O)₂、CONH、およびNHCO
 からなる群から選択され、

R²が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールか
 らなる群から選択され、各R²が、1つ以上のR⁷によって任意に置換されており、

R³が、水素、C₁-6アルキル、およびC₃-7シクロアルキルからなる群から選択
 され、式中、各C₁-6アルキルおよびC₃-7シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、
 -SO₂CH₃、-C₁-4アルキル、-O-C₁-4アルキル、-CF₃、-CH₂C
 F₃、および-O-CF₃からなる群から選択される1個以上の置換基によって任意に置
 換されており、

R⁴およびR⁵が、水素、C₁-6アルキル、およびC₃-7シクロアルキルからなる 50

群から独立して選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されているか、または

R⁴ および R⁵ が、同じ窒素原子に結合した場合、組み合わせられて、環員として 0 ~ 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員環を形成し、

R⁶ が、C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

10

R⁷ が、ハロゲン、-OH、C₁ - 6 アルキル、O - C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(O)₂R⁶、および -S(O)₂R⁶ からなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルが、ハロゲンおよび -OH からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

R⁸ が、水素または C₁ - 6 アルキルであり、

R⁹ が、C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されているか、または

20

R⁸ および R⁹ が、組み合わせられて、環員として 0 ~ 1 個の追加のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員環を形成し、

かつ

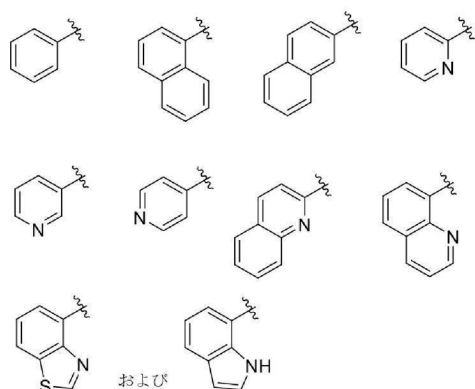
n が、0、1、2、3、4、5、または 6 である、式 I の化合物、または、その立体異性体、薬学的に許容される塩、多形形態、溶媒和物、水和物、もしくは互変異性体。

【請求項 2】

A が、フェニル、ナフチル、ピリジニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、およびインドリルからなる群から選択される、または、A が、以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】

30



40

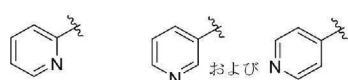
【請求項 3】

A が、ヘテロアリアルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が、

【化 3】



からなる群から選択され、

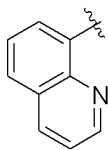
50

R¹が、メチルまたはイソプロピルであり、
nが、0または1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Aが、

【化4】



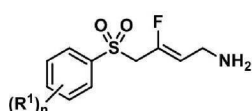
10

であり、nが、0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

式I aの化合物、

【化5】



式I a

または、その薬学的に許容される塩、多形形態、溶媒和物、水和物、もしくは互変異性体であって、式中、

各R¹が、X-R²、ハロゲン、C₁-6アルキル、O-C₁-6アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-CN、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、-NR⁸C(O)R⁹、および-NR⁸S(O)₂R⁹からなる群から独立して選択され、式中、各C₁-6アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁-4アルキル、-O-C₁-4アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および-O-CF₃からなる群から選択される1個以上の置換基によって任意に置換されており、

Xが、O、CH₂、OCH₂、CH₂O、CH₂S(O)₂、CONH、およびNHCOからなる群から選択され、

R²が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、各R²が、1つ以上のR⁷によって任意に置換されており、

R³が、水素、C₁-6アルキル、およびC₃-7シクロアルキルからなる群から選択され、

R⁴およびR⁵が、水素、C₁-6アルキル、およびC₃-7シクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、または

R⁴およびR⁵が、同じ窒素原子に結合した場合、組み合わされて、環員として0~1個の追加のヘテロ原子を有する4~7員環を形成し、

R⁶が、C₁-6アルキルおよびC₃-7シクロアルキルからなる群から選択され、

R⁷が、ハロゲン、-OH、C₁-6アルキル、O-C₁-6アルキル、C₃-7シクロアルキル、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(O)₂R⁶、および-S(O)₂R⁶からなる群から選択され、式中、各C₁-6アルキルが、ハロゲンおよび-OHからなる群から選択される1個以上の置換基によって任意に置換されており、

R⁸が、水素またはC₁-6アルキルであり、

R⁹が、C₁-6アルキルおよびC₃-7シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各C₁-6アルキルおよびC₃-7シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-C₁-4アルキル、-O-C₁-4アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および-O-CF₃からなる群から選択される1個以上の置換基によって任意に置換されているか、または

50

R⁸ および R⁹ が、組み合わせられて、環員として 0 ~ 1 個の追加のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員環を形成し、

かつ

n が、0、1、2、または 3 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

n が、0 である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

各 R¹ が、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、O - C₁ - 6 アルキル、アリール、および - S(O)₂R⁶ からなる群から独立して選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルが、1 つ以上のハロゲンによって任意に置換され、

10

R⁶ が、C₁ - 6 アルキルであり、

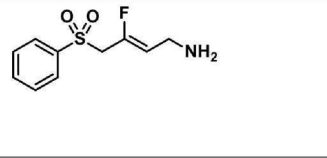
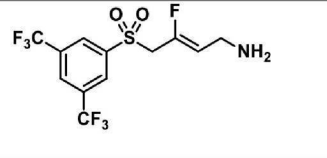
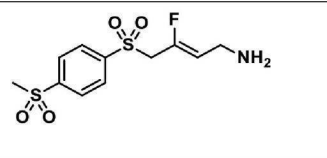
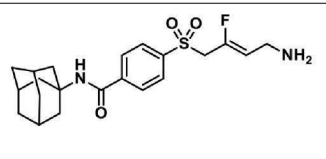
かつ

n が、1 または 2 である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、

【表 1 - 1】

| | | |
|---|---|--|
| 1 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(フェニルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 2 |  | (Z)-4-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン |
| 3 |  | (Z)-3-フルオロ-4-((4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 4 |  | N-((1R,3R,5S)-アダマンタン-1-イル)-4-(((Z)-4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)スルホニル)ベンズアミド |

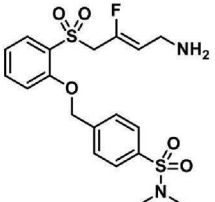
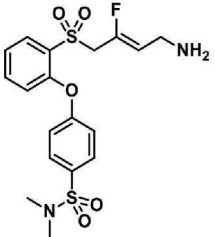
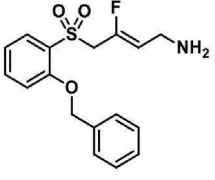
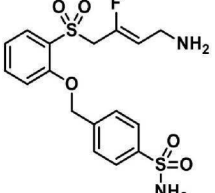
20

30

40

50

【表 1 - 2】

| | | |
|---|--|--|
| 5 |  | (Z)-4-((2-((4-アミノ-2-フルオロプロパ-2-エン-1-イル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド |
| 6 |  | (Z)-4-((2-((4-アミノ-2-フルオロプロパ-2-エン-1-イル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド |
| 7 |  | (Z)-4-((2-((ベンジルオキシ)フェニル)スルホニル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン |
| 8 |  | (Z)-4-((2-((4-アミノ-2-フルオロプロパ-2-エン-1-イル)スルホニル)フェノキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド |

10

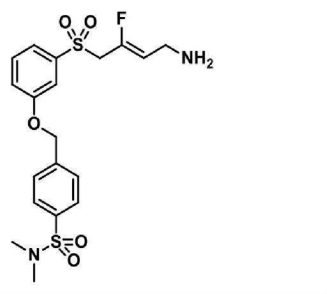
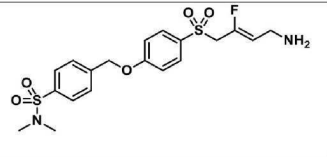
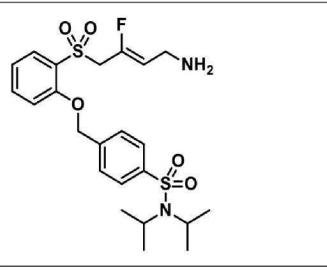
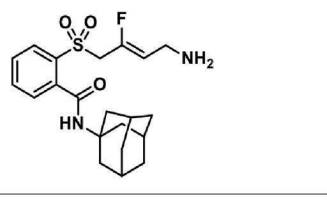
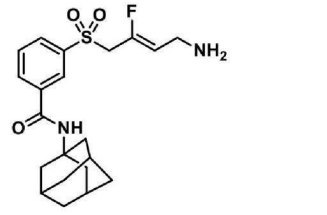
20

30

40

50

【表 1 - 3】

| | | |
|----|---|--|
| 9 |  | (Z)-4-((3-((4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド |
| 10 |  | (Z)-4-((4-((4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド |
| 11 |  | (Z)-4-((2-((4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-N,N-ジイソプロピルベンゼンスルホンアミド |
| 12 |  | N-((1S,3R,5S)-アダマンタン-1-イル)-2-(((Z)-4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)スルホニル)ベンズアミド |
| 13 |  | N-((1S,3R,5S)-アダマンタン-1-イル)-3-(((Z)-4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)スルホニル)ベンズアミド |

10

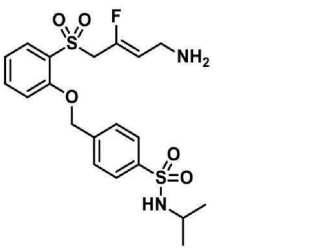
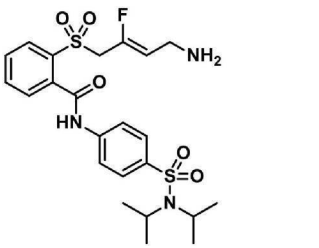
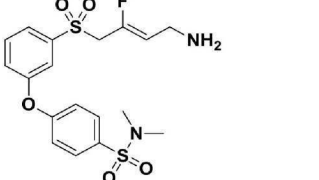
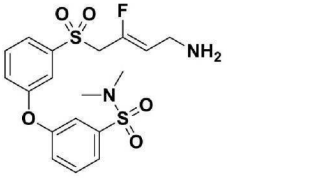
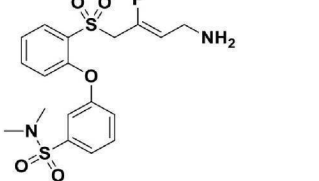
20

30

40

50

【表 1 - 4】

| | | |
|----|---|---|
| 14 |  | (Z)-4-((2-((4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)スルホニル)フェノキシ)メチル)-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド |
| 15 |  | (Z)-2-((4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)スルホニル)-N-(4-(N,N-ジイソプロピルスルファモイル)フェニル)ベンズアミド |
| 16 |  | (Z)-4-(3-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エニルスルホニル)フェノキシ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド |
| 17 |  | (Z)-3-(3-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エニルスルホニル)フェノキシ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド |
| 18 |  | (Z)-3-(2-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エニルスルホニル)フェノキシ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド |

10

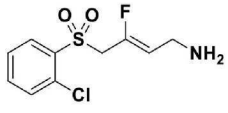
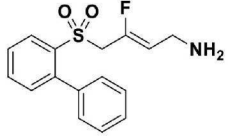
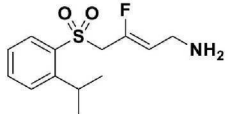
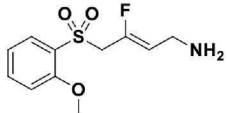
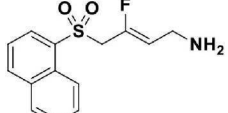
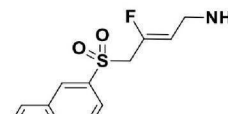
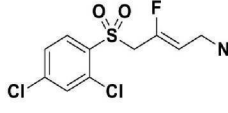
20

30

40

50

【表 1 - 5】

| | | |
|----|---|---|
| 19 |  | (Z)-4-(2-クロロフェニルスルホニル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン |
| 20 |  | (Z)-4-(ビフェニル-2-イルスルホニル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン |
| 21 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(2-イソプロピルフェニルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 22 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(2-メトキシフェニルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 23 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(ナフタレン-1-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 24 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(ナフタレン-2-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 25 |  | (Z)-4-(2,4-ジクロロフェニルスルホニル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

| | | |
|----|--|---|
| 26 | | (Z)-4-(3-クロロフェニルスルホニル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン |
| 27 | | (Z)-4-(4-クロロフェニルスルホニル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン |
| 28 | | (Z)-4-(3,5-ジクロロフェニルスルホニル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン |
| 29 | | (Z)-3-フルオロ-4-(ピリジン-4-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 30 | | (Z)-3-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 31 | | (Z)-3-フルオロ-4-(ピリジン-3-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 32 | | (Z)-3-フルオロ-4-(キノリン-2-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |

10

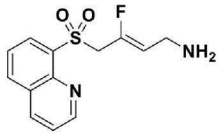
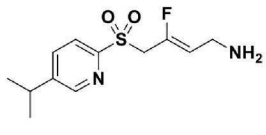
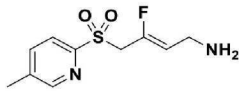
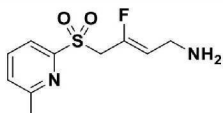
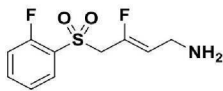
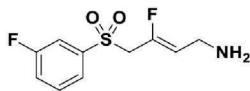
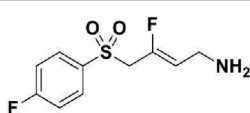
20

30

40

50

【表 1 - 7】

| | | |
|----|---|--|
| 33 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(キノリン-8-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 34 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(5-イソプロピルピリジン-2-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 35 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(5-メチルピリジン-2-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 36 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(6-メチルピリジン-2-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 37 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(2-フルオロフェニルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 38 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(3-フルオロフェニルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 39 |  | (Z)-3-フルオロ-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

| | | |
|----|--|--|
| 40 | | (Z)-3-フルオロ-4-(o-トリルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 41 | | (Z)-3-フルオロ-4-(m-トリルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 42 | | (Z)-3-フルオロ-4-トシルブタ-2-エン-1-アミン |
| 43 | | (Z)-3-フルオロ-4-(3-メチルピリジン-2-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 44 | | (Z)-3-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-4-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 45 | | (Z)-3-フルオロ-4-(2-イソプロピルピリジン-3-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |
| 46 | | (Z)-3-フルオロ-4-(6-メチルピリジン-3-イルスルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン |

10

20

30

40

50

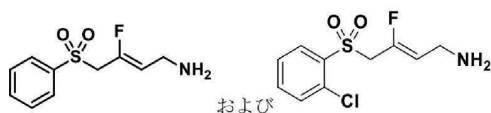
【表 1 - 9】

| | | | |
|----|--|--|----|
| 47 | | (Z)-3-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン | |
| 48 | | (Z)-3-フルオロ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン | |
| 49 | | (Z)-3-フルオロ-4-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)スルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン | 10 |
| 50 | | (Z)-3-フルオロ-4-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)スルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン | |
| 51 | | (Z)-3-フルオロ-4-(3-フルオロキノリン-8-イル)スルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン | 20 |
| 52 | | (Z)-4-(2,3-ジメチル-1H-インドール-7-イル)スルホニル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン | |
| 53 | | (Z)-3-フルオロ-4-(8-イル-d ₆)キノリン-8-イル)スルホニル)ブタ-2-エン-1-アミン | 30 |

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

【化 6】



からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 11】

【化 7】



からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

50

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1.1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3、またはLOXL4のうちのいずれか1つのアミノオキシダーゼ活性を阻害するための医薬組成物であるか、または、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3、またはLOXL4タンパク質のうちのいずれか1つに関連する病態を治療するための医薬組成物であって、前記病態が、線維症、癌、および血管新生からなる群から選択される医薬組成物である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

前記病態が線維症である場合、前記線維症が、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、クローン病、ケロイド、全身性硬化症、関節線維症、デュピュイトラン拘縮、癒着性関節包炎、膵臓線維症、腸線維症、肝線維症、肺線維症、腎臓線維症、心臓線維症、線維狭窄症、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、放射線誘発性線維症、ペイロニー病、および強皮症からなる群から選択されるか、または呼吸器疾患、異常な創傷治癒および修復、癬痕、肥大性癬痕/ケロイド、術後の癬痕、心臓停止、および線維性物質の過剰または異常な沈着が疾患、損傷、移植、または手術に関連するすべての病態と関連し、好ましくは、前記線維症が、骨髄線維症、全身性硬化症、肝線維症、肺線維症、腎臓線維症、心臓線維症、および放射線誘発性線維症からなる群から選択され、

20

前記病態が癌である場合、前記癌が、肺癌；乳癌；結腸直腸癌；肛門癌；膵臓癌；前立腺癌；卵巣癌；肝臓および胆管癌；食道癌；中皮腫；非ホジキンリンパ腫；膀胱癌；子宮の癌腫；神経膠腫、膠芽細胞腫、髄芽腫 (medulloblastoma)、および他の脳腫瘍；骨髄線維症、腎臓癌；頭頸部癌；胃癌；多発性骨髄腫；精巣癌；胚細胞腫瘍；神経内分泌腫瘍；子宮頸癌；口腔癌、消化管、乳房、および他の臓器のカルチノイド；印環細胞癌；肉腫、線維肉腫、血管腫、血管腫症、血管周囲細胞腫 (haemangiopericytoma)、偽血管腫性間質性過形成、筋線維芽細胞腫、線維腫症、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、脂肪腫、血管脂肪腫、顆粒細胞腫瘍、神経線維腫、神経鞘腫、血管肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、平滑筋腫、または平滑筋肉腫を含む間葉腫瘍からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 5】

第 2 の治療剤をさらに含み、前記第 2 の治療剤が、抗癌剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、抗線維症剤、抗血管新生剤、抗血管新生剤、免疫抑制剤、および代謝剤からなる群から選択される、請求項 1 3 または 1 4 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

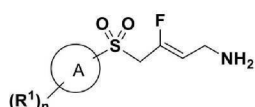
【補正の内容】

40

【0056】

本発明の第 1 の態様は、式 I の化合物、

【化 2】



式 I

または、その薬学的に許容される塩、多形形態、溶媒和物、水和物、もしくは互変異性体を提供し、式中、

50

A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R¹ が、X - R²、ハロゲン、重水素、C₁ - 6 アルキル、O - C₁ - 6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-CN、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、-NR⁸C(O)R⁹、および -NR⁸S(O)₂R⁹ からなる群から独立して選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

X が、O、CH₂、OCH₂、CH₂O、CH₂S(O)₂、CONH、および NHCO からなる群から選択され、

R² が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、各 R² が、1 つ以上の R⁷ によって任意に置換されており、

R³ が、水素、C₁ - 6 アルキル、および C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

R⁴ および R⁵ が、水素、C₁ - 6 アルキル、および C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から独立して選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されているか、または

R⁴ および R⁵ が、同じ窒素原子に結合した場合、組み合わされて、環員として 0 ~ 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員環を形成し、

R⁶ が、C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

R⁷ が、ハロゲン、OH、C₁ - 6 アルキル、O - C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(O)₂R⁶、および -S(O)₂R⁶ からなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルが、ハロゲンおよび -OH からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

R⁸ が、水素または C₁ - 6 アルキルであり、

R⁹ が、C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されているか、または

R⁸ および R⁹ が、組み合わされて、環員として 0 ~ 1 個の追加のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員環を形成し、

かつ

n が、0、1、2、3、4、5、または 6 である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0079

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0079】

本発明は、その範囲内に、単一互変異性体および互変異性体の混合物の両方を含む、1 50

つ以上の互変異性体の形態で存在してもよい。本明細書に開示される化合物のすべての多形および結晶形態もまた、本発明の範囲内に含まれる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

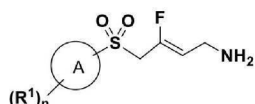
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

特に、本発明は、式 I の化合物、

【化 3】



式 I

または、その薬学的に許容される塩、多形形態、溶媒和物、水和物、もしくは互変異性体を提供し、式中、

A が、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R¹ が、X - R²、ハロゲン、重水素、C₁ - 6 アルキル、O - C₁ - 6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-CN、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、-NR⁸C(O)R⁹、および -NR⁸S(O)₂R⁹ からなる群から独立して選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

X が、O、CH₂、OCH₂、CH₂O、CH₂S(O)₂、CONH、およびNHCO からなる群から選択され、

R² が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、各 R² が、1 つ以上の R⁷ によって任意に置換されており、

R³ が、水素、C₁ - 6 アルキル、および C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

R⁴ および R⁵ が、水素、C₁ - 6 アルキル、および C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から独立して選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されているか、または

R⁴ および R⁵ が、同じ窒素原子に結合した場合、組み合わされて、環員として 0 ~ 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員環を形成し、

R⁶ が、C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-C₁ - 4 アルキル、-O - C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O - CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

R⁷ が、ハロゲン、-OH、C₁ - 6 アルキル、O - C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(O)₂R⁶、および -S(O)₂R⁶ からなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルが、ハロゲンおよび -OH からなる群から選択される

10

20

30

40

50

1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

R⁸ が、水素または C₁ - 6 アルキルであり、

R⁹ が、C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-C₁ - 4 アルキル、-O-C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O-CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されているか、または R⁸ および R⁹ が、組み合わせられて、環員として 0 ~ 1 個の追加のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員環を形成し、

かつ

n が、0、1、2、3、4、5、または 6 である。

10

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

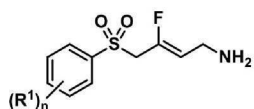
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

一実施形態において、本発明はまた、式 I a の化合物、

【化 8】



式 I a

20

または、その薬学的に許容される塩、多形形態、溶媒和物、水和物、もしくは互変異性体に関し、式中、

各 R¹ が、X-R²、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、O-C₁ - 6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-CN、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、-NR⁸C(O)R⁹、および -NR⁸S(O)₂R⁹ からなる群から独立して選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-SO₂CH₃、-C₁ - 4 アルキル、-O-C₁ - 4 アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および -O-CF₃ からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

30

X が、O、CH₂、OCH₂、CH₂O、CH₂S(O)₂、CONH、および NHCO からなる群から選択され、

R² が、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、各 R² が、1 つ以上の R⁷ によって任意に置換されており、

R³ が、水素、C₁ - 6 アルキル、および C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、

R⁴ および R⁵ が、水素、C₁ - 6 アルキル、および C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、または

40

R⁴ および R⁵ が、同じ窒素原子に結合した場合、組み合わせられて、環員として 0 ~ 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員環を形成し、

R⁶ が、C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 7 シクロアルキルからなる群から選択され、

R⁷ が、ハロゲン、-OH、C₁ - 6 アルキル、O-C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、-C(O)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-S(O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(O)₂R⁶、および -S(O)₂R⁶ からなる群から選択され、式中、各 C₁ - 6 アルキルが、ハロゲンおよび -OH からなる群から選択される 1 個以上の置換基によって任意に置換されており、

R⁸ が、水素または C₁ - 6 アルキルであり、

50

R⁹が、C₁-6アルキルおよびC₃-7シクロアルキルからなる群から選択され、式中、各C₁-6アルキルおよびC₃-7シクロアルキルが、ハロゲン、-OH、-C₁-4アルキル、-O-C₁-4アルキル、-CF₃、-CH₂CF₃、および-O-CF₃からなる群から選択される1個以上の置換基によって任意に置換されているか、またはR⁸およびR⁹が、組み合わせられて、環員として0~1個の追加のヘテロ原子を有する5~7員環を形成し、

かつ

nが、0、1、2、または3である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0375

【補正方法】変更

【補正の内容】

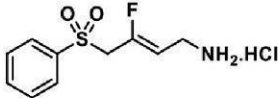
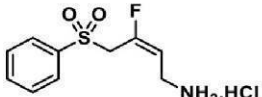
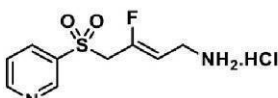
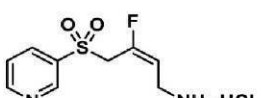
【0375】

SSAOによる基質代謝回転の測定

簡言すれば、採用されたアッセイは、バックグラウンド(ジメチルスルホキシドのみ)と比較した化合物の基質傾向を決定する。rhSSAOによる化合物の酸化は、蛍光分析によって測定された(Holt and Palcic, 2006)。簡言すれば、rhSSAOをHEPES緩衝液中で37℃で2時間インキュベートした後、同じ緩衝液中の等量のAmplex Red(20mM)、西洋ワサビペルオキシダーゼ(4U/ml)、および化合物(2.5mM)を添加した。レゾルフィンの形成の動力学は、Optimaリーダー(BMG Labtech GmbH, Ortenburg, Germany)を使用して37℃で直ちに測定した。代表的な結果を表8に示す。

【表8】

表8

| 構造 | 化合物 | 組換えヒトSSAO (rhSSAO) 阻害 (IC ₅₀) | rhSSAOの基質活性 |
|---|------|---|-------------|
|  | 1 | >100 μM | 有意な代謝回転なし |
|  | E-1 | - | 基質として代謝回転 |
|  | 31 | 27 μM | 有意な代謝回転なし |
|  | E-31 | - | 基質として代謝回転 |

10

20

30

40

50